ITEM 290 : ÉPIDÉMIOLOGIE, FDR ET PRÉVENTION DES CANCERS

ÉPIDEMIOLOGIE EN 2018 ET 2023

- Données publiées annuellement par l'INCa : registre FRANCIM pour l'incidence et INSERM (CépiDC) pour la mortalité.
- Ces données sont codées selon la CIM-O3.
- Incidence (2023° = **433 136 cas/an** (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme) : stable chez les femmes (↗ cancers du poumon), en diminution chez les hommes ; estimée à partir des registres départementaux.
- Mortalité = **157 000 décès/an** : en diminution, 1re cause de mortalité, estimée à partir du CépiDC-Inserm.
- Principal facteur de risque de cancer est l'âge.
- Pathologie du sujet âgé : **âge moyen de survenue toutes localisations confondues = 68 ans chez l'homme, 67 ans chez la femme.**

/an (2018)	Homme		Femme	
	Cas	Décès	Cas	Décès
TOTAL	**210 000**	**89 600**	**175 000**	**67 800**
Prostate	59 885	8 100		
Sein			61 214	12 150
Poumon	33 438	22 800	19 339	10 300
Colorectal	26 212	9 200	21 370	7 900

	Fréquence		Mortalité	
Cas général	**Prostate > sein > poumon > colorectal**		**Poumon > colorectal > sein > prostate**	
Homme	**Prostate > poumon > colorectal > vessie > VADS**		**Poumon > colorectal > prostate > foie > pancréas**	
Femme	**Sein > colorectal > poumon > utérus > thyroïde**		**Sein > poumon > colorectal > pancréas > ovaire**	
Variation d'incidence	↗	- **Sein** (en stabilisation) et **prostate** : vieillissement de la population. - **Poumon**, **vessie** chez la femme : ↗ tabac. - **Mélanome** : exposition solaire.	↘	- **Estomac** : meilleure conservation des aliments. - **Col de l'utérus** : dépistage, vaccination HPV. - **VADS**, **œsophage** : ↘ consommation d'alcool.

FDR

- **Âge** : facteur de risque principal.
- FdR majeurs : **tabagisme** (25 % des cancers, 1er facteur de risque évitable), **alcool** (7 %), infection = **VHB, VHC, HPV, *Helicobacter pylori*, EBV** (4 %).
- FdR mineurs : **exposition professionnelle, obésité, sédentarité** (2 %), t**raitement hormonal substitutif ou pilule contraceptive, rayons UV** (1 %), **caractéristiques de la vie reproductive chez la femme** (0,4 %), **polluants** (0,2 %).
- 40 % des cancers seraient évitables par des modifications du mode de vie.

Facteurs environnementaux

Tabac

= Principal agent carcinogène : **10 %** de la mortalité annuelle globale, **40 %** de la mortalité par cancer.
- Cancers : . **85 %** des **cancers du poumon.**
. **50-90 %** des **cancers des VADS.**
. **40 %** des **cancers de vessie et des voies urinaires.**
. Autres : **œsophage, estomac, colorectal, foie, pancréas, rein, utérus, sein, ovaire, uretère, leucémie myéloïde.**
- Agents cancérigènes : **nitrosamine, benzopyrène, goudron**…
- Potentiel cancérigène : selon la **durée** (âge de début), la **dose quotidienne totale** (en paquets-années) et **l'association avec l'alcool** pour certains cancers ; pas de seuil de consommation sans risque ; risque présent avec le tabagisme passif.
- Après arrêt de consommation : l'incidence rejoint la population non-fumeuse en 10 à 15 ans.

Alcool

= 9,5 % des décès par cancer, avec une relation dose-effet (en g/j) sans dose seuil.
- Cancers : **VADS, œsophage, estomac, foie, pancréas, colorectal, sein** (1er cancer attribuable à l'alcool en nombre de cas), sein en pré et post ménopause.
- Par irritation chronique (atrophie muqueuse, hépatite), ↘ immunité et carences nutritionnelles.

		Alimentation	= 20-25 **%** des décès par cancer favorisés par une mauvaise alimentation. FdR : - Régime alimentaire hypercalorique, riche en graisse animale : cancer du **sein**, de **prostate**, du **côlon**, de **l'ovaire** et de **l'endomètre.** - **Surpoids et obésité** : cancer hormonodépendant chez la femme (**sein, endomètre**). - Alimentation trop salée ou riche en nitrosamine et en nitrite : cancer du **pharynx**, de **l'estomac** et de **l'œsophage.** - **Viande rouge : colorectal.** Facteurs protecteurs : alimentation riche en fruits et légumes, en fibres alimentaires, allaitement, activité physique.
		Agents physiques	- **Rayons UV (A et B)** : cancers cutanés (carcinome spino- et basocellulaire, mélanome). - **Cancers radio-induits** : leucémie, cancer de la thyroïde, cancer du sein, cancer cutané, sarcome…
	Agents infectieux		= 4 % des décès par cancer, chez des sujets immunodéprimés ou non. - Virus : **HTLV** (lymphome), **EBV** (naso-pharynx, lymphome de Hodgkin et de Burkitt), **VIH** (lymphome malin, cancer du col utérin), **HHV8** (sarcome de Kaposi), **HPV 16-18** (col utérin, cavité buccale, oropharynx, larynx, sphère ano-génitale), VHB et VHC (foie). - Bactérie : ***Helicobacter pylori*** (cancer de l'estomac, lymphome gastrique). - Parasite : **bilharziose** (cancer de vessie épidermoïde et urothélial).
	Exposition professionnelle		= 2 % des décès par cancer, 5000 à 8000/an (3 % des cancers incidents/an ; 50 % = poumon) : **bâtiment**, **réparation auto**, **métallurgie** et **santé** ++. - **Amiante** (isolation, industrie du verre, centrales thermiques, chantier naval) : **plèvre, poumon.** - **Poussières de bois** (menuisier) : **adénocarcinome de l'ethmoïde.** - **Amines aromatiques** (peintures, textiles) : **vessie.** - **Rayonnement ionisant** (paramédical) : **cancer cutané, hémopathie.**
	Facteurs iatrogènes		- **Chimiothérapie** : cyclophosphamide (cancer de vessie), hémopathie. - **Anti-œstrogène (tamoxifène)** : cancer de l'endomètre. - **Traitements hormonaux substitutifs** : faible ↗ du risque de cancer du sein ou de l'endomètre. - **Immunosuppresseurs** : lymphomes, cancers solides. - **Irradiation** : leucémie, cancer de la thyroïde, du sein, cutané, sarcome.
	Pathologie		- **MICI** (cancer colorectal), **cirrhose** (CHC), **endobrachyœsophage** par **RGO** (ADK de l'œsophage) …
	Lésion pré-cancéreuse		- **Dysplasie** (de bas ou haut grade) ou **carcinome *in situ.*** - Lésions spécifiques : **hyperplasie canalaire atypique** (sein), **polype adénomateux** (colorectal)…
	Facteurs généraux		- **Âge** et **sexe.** - **Origine ethnique.**
	Facteurs génétiques		= **10-20 %** des cancers, le plus souvent par mutation d'un gène suppresseur de tumeur : - **Antécédents familiaux simples** (agrégation familiale sans mutation identifiée) : prostate, sein, côlon… - Prédisposition : • **Mutation génétique** ou **anomalie chromosomique identifiée** (mutation héréditaire sans expression phénotypique) : **BRCA1-2, chromosome Philadelphie.** • **Syndrome héréditaire prédisposant** (manifestations cliniques) : **syndrome de Lynch, PAF, maladie de Von-Hippel-Lindau, *Xeroderma pigmentosum*…** → Suspicion de cancer familial héréditaire : consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation génétique (après information et consentement écrit et signé) ± dépistage des apparentés.
		Test génétique	- Par un laboratoire agréé. - Après consultation d'oncogénétique. - Après information et consentement écrit du patient. - Résultat mis en main propre au patient par le médecin, lors d'une consultation.
PREVENTION	Types		- **Prévention sélective** : prévention en direction d'un sous-groupe de population spécifique (professionnels exposés à des facteurs de risque nécessitant des actions préventives spécifiques et une prévention ciblée), en direction d'un sous-groupe avec des facteurs de risque non modifiables (sd de prédisposition génétique). - **Prévention universelle** : destinée à l'ensemble de la population quel que soit son état de santé.
PREVENTION	Généralités		10 % des cancers héréditaires. 40 % pourraient être évités par un changement de mode de vie. → Diminuer l'incidence d'une maladie dans une population : toute action mise en œuvre avant l'apparition de la maladie (éducation à la santé, vaccination, diagnostic d'état pré-cancéreux).

	Lutte anti-tabac	- ↘ Consommation : interdiction de fumer dans les lieux publics, interdiction de la publicité (Loi Veil, Loi Evin). - Opération « Mois sans tabac ». - Site « Tabac Info Service ». - Restriction de la vente : ↗ des prix, interdiction de vente aux mineurs. - Action de sensibilisation : campagnes d'information, avertissement sur les paquets (paquet neutre). - Aide au sevrage : conseil minimal d'arrêt du tabac, cs anti-tabac, substituts nicotiniques, médicaments (forfait d'aide au sevrage de 150 euros/an). - Cigarette électronique.
	Lutte anti-alcool	- ↘ Consommation : publicité contrôlée. - Action de sensibilisation : campagnes médiatiques, rappel des risques sur les bouteilles. - Consultation d'addictologie et aide au sevrage.
	Plan National Nutrition-Santé	- Stabiliser l'obésité et ↘ surpoids chez l'adulte, ↘ obésité et surpoids chez l'enfant. - ↗ L'activité physique et ↘ la sédentarité à tout âge. - Améliorer les pratiques alimentaires et les apports nutritionnels : ↗ consommation de fruits et légumes (5/jr), lutte contre la carence en calcium et en fer, promotion de l'allaitement maternel. - Réduire la prévalence des pathologies nutritionnelles : dénutrition, troubles du comportement.
	Lutte contre l'exposition solaire	- Information sur les dangers de l'exposition excessive (bronzage naturel, lampe UV). - Éducation sur les mesures de protection solaire, surtout chez les enfants.
	Lutte contre l'exposition professionnelle	= Rôle du médecin du travail : interdiction/limitation de certaines substances, mesures de protection individuelle et collective, mesures de l'exposition.
	Lutte contre les agents infectieux	- Sensibilisation sur les MST. - Vaccination contre HPV (Gardasil®) : jeunes filles de à partir de 11 ans ; garçons entre 11 et 14 ans révolus (2 doses), rattrapage entre 15 et 19 ans (3 doses) ; GARDASIL 9 → prévention des lésions pré-cancéreuses, cancers et verrues génitales. - Vaccination contre l'hépatite B (obligatoire).

DEPISTAGE

= Prévention secondaire : dépistage des cancers au stade infra-clinique pour proposer un traitement précoce
- **Dépistage systématique** (le plus exhaustif possible : test de Guthrie…) : aucun exemple en cancérologie
- **Dépistage de masse** = **organisé** : proposé à l'ensemble de la population à risque (selon un critère d'âge) = action de santé publique, prise en charge à 100 %
- **Dépistage individuel** = **opportuniste** : réalisé chez un individu présentant des facteurs de risque personnels, à l'initiative du médecin et du patient, sans prise en charge à 100 %

→ Diminuer la prévalence d'une maladie dans une population : toute action mise en œuvre pour prendre en charge la maladie précocement avant tout signe clinique (dépistages, soins précoces).

Critères OMS	**Maladie** - Problème de santé publique (fréquent, grave). - Histoire naturelle connue. - Évolution lente, signes tardifs. - Traitement existant. - Pronostic amélioré par un TTT précoce.	**Population** - Population cible identifiée et sensibilisée. - Accès aux moyens diagnostiques et thérapeutiques.	**Test de dépistage** - **Valide** (sensibilité) et **reproductible.** - **Acceptable** par la population. - **Coût** supportable.
Biais	**Avance au diagnostic** Diagnostic plus précoce sans retardement du décès.	**Évolutivité** Dépistage préférentiel des tumeurs d'évolution plus lente.	**Sur-diagnostic** Dépistage de tumeurs indolentes, non responsables du décès du patient.

Dépistage	**Prévention tertiaire**	Action sur les complications et les risques de récidives (soins précoces et surveillance post-thérapeutique).

		Cancer du sein	= **Examen clinique** et **mammographie bilatérale tous les 2 ans,** avec **2 incidences** et **double lecture des clichés (par radiologue agréé)**, pour **toutes les femmes de 50 à 74 ans sans autre facteur de risque que l'âge.** - Proposé à 9 millions de femmes : **50 %** de participation. - **16 000** cancers détectés/an (dont 6 % à la 2de lecture) = 7 cancers/1000 mammographies. - ↘ La mortalité par cancer du sein de **20 %** (sans efficacité sur la mortalité globale). - FdR : ménarche précoce (< 12 ans), ménopause tardive (> 55 ans), première grossesse tardive (> 30 ans), pauciparité/nulliparité, absence d'allaitement, contraception œstroprogestative, traitement hormonal substitutif de la ménopause, antécédents médicaux (antécédents de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique, radiothérapie thoracique antérieure, antécédents personnels de cancer du sein), mode de vie (obésité, consommation d'alcool, sédentarité, haut niveau socio-économique, exposition prolongée aux traitements hormonaux).
		Cancer colorectal	**= Recherche de sang occulte dans les selles tous les 2 ans**, par **test immunologique,** pour **toutes les personnes de 50 à 74 ans à risque moyen,** sans symptômes évocateurs. - Proposé à 17 millions de personnes : **30 %** de participation. - **8500** cancers détectés/an (+ polypes et adénomes), ↘ la mortalité de **15 %.**
		Cancer du col de l'utérus	**= Frottis cervico-vaginal** lors de la consultation gynécologique : - **Entre 25 et 29 ans révolus : examen cytologique tous les 3 ans, après 2 frottis négatifs à 1 an d'intervalle.** - **Entre 30 et 65 ans révolus : test HPV (frottis, alternative = auto-prélèvement vaginal) tous les 5 ans.** - **La vaccination ne sursoit pas au dépistage.** - FdR : infection par les HPV oncogènes (notamment HPV 16 et 18), tabac, immunodépression, autres infections sexuellement transmissibles, âge précoce du premier rapport sexuel, multiples partenaires sexuels au cours de la vie, nombre élevé de grossesses, bas niveau socio-économique, faible niveau d'éducation, contraception orale.
		Cancer de la prostate	- **Dépistage systématique non recommandé par les autorités sanitaires.** - **Information sur la démarche et ses conséquences pour tout patient souhaitant réaliser un dosage de PSA.** - **Si dépistage réalisé, TR + PSA annuel, chez tous les hommes de > 50 ans** (ou **> 45 ans si à risque**).
		Poumon	- **Non recommandé au 1er janvier 2021, même chez les patients fumeurs par les autorités de santé.**
		Mélanome	= **Examen cutané annuel par un dermatologue** et **apprentissage de l'autosurveillance.** - **Campagne de dépistage gratuit annuelle** : 14 000 personnes examinées, 170 cancers.

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

PAF = mutation du **gène APC** (**suppresseur de tumeur**) : **transmission dominante, pénétrance complète**, **expressivité variable.**

RISQUES	Tumeur bénigne à potentiel malin	- **Polypes adénomateux coliques** : apparition à 20 ans de centaines de polypes colorectaux, dégénérescence systématique avant **40 ans** → 1 % des **cancers colorectaux.** - **Polypes duodénaux** et **ampullaire** : risque de dégénérescence.
	Tumeur bénigne sans potentiel malin	- **Polypes gastriques.** - **Tumeurs desmoïdes mésenchymateuses mésentériques** (25 %) : risque compressif. - Autres tumeurs non digestives : **tumeur osseuse, tumeur du SNC, tumeur de la thyroïde.**
	Autres	- **Hypertrophie de l'épithélium de la rétine, anomalies dentaires, kystes sébacés.**
CAT	Diagnostic génétique	- Recherche de la mutation du gène APC par **séquençage.** - **Dépistage familial** proposé en cas de mise en évidence d'une mutation.
	Prévention des cancers colorectaux	- **Rectosigmoïdoscopie** ou **coloscopie** annuelle de dépistage à partir de la puberté **> 12 ans.** - **Chirurgie prophylactique** proposée vers 15 à 25 ans (dès que la surveillance des polypes est impossible) : **coloproctectomie totale** avec **anastomose iléo-anale** et **réservoir**. - **Surveillance endoscopique 1 fois/an** du réservoir.
	Autres	- **Endoscopie digestive haute** 1 fois/an avec biopsies à partir de **20-25 ans.**

BRCA

= Mutation constitutionnelle du **gène BRCA1 ou 2 (*BReast Cancer gene)*, suppresseur de tumeur.**			
PHYSIO	Inactivation billélique < altération constitutionnelle + somatique ou double inactivation somatique. → Déficit de réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue → instabilité génétique. Mise en évidence : mutations/délétions des gènes ou analyse des cicatrices génomiques issues de cette anomalie (= phénotype « HRD » pour *Homologous Recombination Deficient*.		
RISQUES	**Cancer du sein**	→ Responsable de **80 %** des cancers héréditaires du sein, soient **5 %** des cancers du sein. - Risque très élevé = **30 à 50 %** avant 50 ans, **60 à 80 %** à 70 ans.	
	Cancer de l'ovaire	- Risque très élevé : **40 %** à 70 ans pour BRCA1, **15 %** à 70 ans pour BRCA2.	
	Autres	- Associé au **cancer de la prostate** chez l'homme, au **cancer du pancréas et au mélanome** (BRC2).	
CAT	Diagnostic	- Recherche de **mutation BRCA** sur sang périphérique.	
	Suivi	À partir de l'âge de **20 ans**	- **Examen clinique** tous les **6 mois.**
		À partir de l'âge de **30 ans** (ou 5 ans avant le cas index)	- **IRM mammaire + mammographie** ± **échographie** annuelle.
		À partir de l'âge de **35 ans**	- **Echographie pelvienne** annuelle.
	Chirurgie préventive	- **Mastectomie bilatérale** à envisager : bénéfice maximal si réalisé < 40 ans, discuté en RCP. - **Annexectomie préventive** à envisager : à partir de 40 ans (BRCA1) ou 45 ans (BRCA2), discuté en RCP.	
	Implications thérapeutiques	- Inhibiteurs de PARP (sein, ovaire, prostate, pancréas). → Consultation d'oncogénétique en cas de cancer de l'ovaire avant 70 ans.	

SYNDROME DE LYNCH

Syndrome de Lynch (HNPCC) : mutation constitutionnelle d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN (suppresseur de tumeur) du **système MMR** : **hMLH1, hMSH2**, ou plus rarement **MSH6** ou **PMS2.**
- Transmission autosomique dominante, de pénétrance complète, d'expression variable.
- À 70 ans : risque global de cancer = **55 %** (plus élevé si MLH1 : 60 %).

RISQUES	Spectre restreint	- **Cancer colorectal** : . Risque cumulé = **70 %** (homme), **40-60 %** (femme) ➙ 5 % des cancers colorectaux. . Caractéristiques : sans polypose, préférentiellement du colon droit. - **Cancer de l'endomètre** : 40 % à 70 ans (50 % si MLH1)**.** - **Cancer urothélial** : des **voies urinaires** ou de la **vessie.** - **Cancer de l'intestin grêle.**
	Spectre élargi	- **Cancer de l'ovaire** : 10 % à 70 ans (20 % si MLH1). - **Cancer digestif : cancer de l'estomac, cancer des voies biliaires.** - **Syndrome de Muir-Torre** : **adénome sébacé, kérato-acanthome.** - **Syndrome de Turcot** : **glioblastome cérébral.**
DG	Critères d'Amsterdam	= Indication de **consultation d'oncogénétique.** - Existence de ≥ 3 cas de cancer du spectre HNPCC dont : 1 cas lié au 1er degré avec les 2 autres, sur 2 générations successives, avec au moins 1 cas précoce **< 50 ans.**
	Critères Bethesda	= Indication de **recherche de phénotype MSI tumoral.** - **Cancer colorectal** : . **< 50 ans.** . **Antécédent personnel** de cancer colorectal ou du spectre HNPCC. . **Antécédent familial** au 1er degré de cancer du spectre HNPCC dont 1 précoce < 50 ans ou 2 antécédents familiaux au 1er ou 2e degré quel que soit l'âge. ➙ Ou **cancer colorectal < 60 ans** avec **histologie évocatrice** : infiltrat lymphocytaire dense du stroma tumoral, réaction inflammatoire type Crohn, différenciation mucineuse ou en bague à chaton, architecture de type médullaire. - **Cancer de l'endomètre** : **< 50 ans** ou antécédents familiaux ou personnels de cancer HNPCC.
	Diagnostic génétique	- Sur tissu tumoral : . **Instabilité des microsatellites** = **phénotype MSI** : 100 % des cancers colorectaux d'un syndrome de Lynch, 15 % des cancers colorectaux sporadiques. . **Immuno-histo-chimie** : **perte d'expression des protéines MLH1, MSH2…** . **PCR** à partir de l'ADN tumoral. - Recherche d'une **mutation constitutionnelle MMR** sur prélèvement sanguin si phénotype MSI et/ou immuno-histo-chimie évocatrice. - **Dépistage familial** proposé en cas de mise en évidence d'une mutation.
CAT	Surveillance des patients à risque	= Patients à risque avéré et apparentés porteurs d'une mutation ou susceptible de la porter. - **Coloscopie totale avec chromo-endoscopie de dépistage** tous **1 ou 2 ans** à partir de **20-25 ans.** - Chez les femmes : **examen gynécologique** et **échographie endovaginale** avec **biopsie de l'endomètre** tous les **2 ans** à partir de **30 ans.** - **Endoscopie digestive haute** tous les 1 à 2 ans si antécédents de cancer gastrique. - Examen clinique régulier à la recherche d'autres localisations tumorales.
AUTRES SYNDROMES GENETIQUES	**Syndrome de Li-Fraumeni**	= Mutation délétère du **gène TP53** (protéine p53) à transmission autosomique dominante : affection rare du sujet jeune, risque de cancer à 50 ans = **80 %** chez la femme, **40 %** chez l'homme. - Tumeur caractéristique : **ostéosarcome**, **sarcome des tissus mous**, **cancer du sein du sujet jeune**, **leucémie**, **lymphome**, **tumeur cérébrale**, **cortico-surrénalome.** ➙ Tous types de tumeurs peuvent se voir.
	Syndrome de Cowden	= Mutation du **gène PTEN** à transmission autosomique dominante. - **Hamartomes multiples** : cutanés, thyroïdiens, tractus gastro-intestinal, endomètre, cerveau. - Risque accru de tumeur maligne : **cancer du sein**, **de l'endomètre** ou **de la thyroïde.**
	Syndrome de Peutz-Jeghers	= Mutation du **gène suppresseur de tumeur STK11**, à transmission autosomique dominante : - **Lentiginose** buccale, anale et des extrémités. - **Polypose hamartomateuse du tube digestif** : risque de **dégénérescence**. - Risque accru de tumeur maligne : **cancer de l'ovaire**, **du testicule**, **du col utérin** et **du pancréas** ± **cancer du sein** et **de la thyroïde** (discuté).